

# ヘリセンを含む光学活性[3+3]シクロアルキンオリ ゴマーおよび[7+6]鎖状アルキンの合成と会合挙動

|     |   |
|-----|---|
| 著者  | 齊木 勇人   |
| 号   | 341   |
| 発行年 | 2003  |
| URL | <a href="http://hdl.handle.net/10097/15655">http://hdl.handle.net/10097/15655</a> |

氏 名 (本籍)                    <sup>さい</sup>齊                    <sup>き</sup>木                    <sup>ゆう</sup>勇                    <sup>と</sup>人

学 位 の 種 類                    博                    士 (薬                    学)

学 位 記 番 号                    薬 博 第                    3 4 1                    号

学位授与年月日                    平 成 16 年 3 月 25 日

学位授与の要件                    学位規則第 4 条第 1 項該当

研 究 科、専 攻                    東北大学大学院薬学研究科  
(博士課程) 創薬化学専攻

学 位 論 文 題 目

ヘリセンを含む光学活性[3+3]シクロアルキンオリゴマーおよび[7+6]  
鎖状アルキンの合成と会合挙動

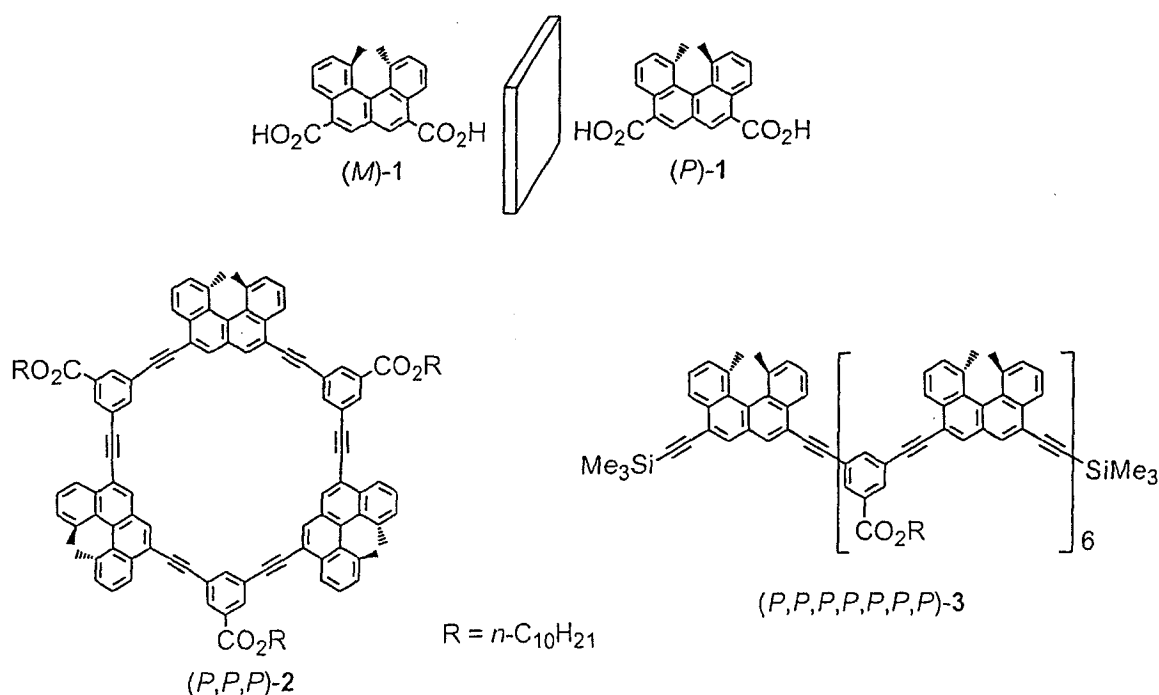
論 文 審 査 委 員                    (主 査) 教 授 山 口 雅 彦

教 授 根 東 義 則

助教授 廣 谷                    功

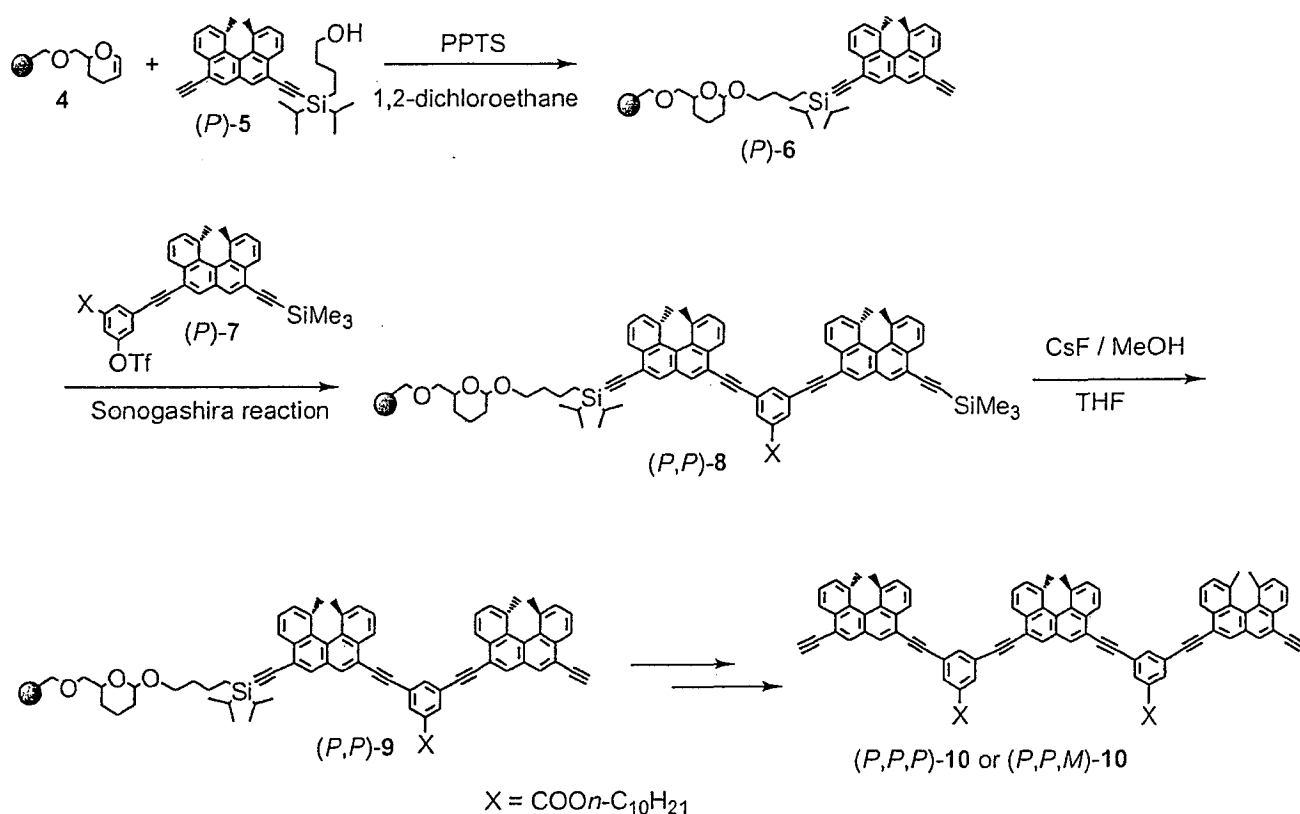
# 論文内容要旨

二重鎖DNA やタンパク質といったラセン構造の生体物質が生命現象の発現に重要な役割を果たしており、これに関連して有機化学の観点から人工ラセン低分子化合物の性質に興味を持たれる。ヘリセンはよく知られたラセン化合物であるが、大量合成が容易でなかったためにこれまで十分には研究されていなかった。当研究室ではヘリセンの一つである 1,12-ジメチルベンゾ [c] フェナントレン-5,8-ジカルボン酸 **1** の大量合成法と光学分割法を確立し、**1** の誘導体を用いて人工ラセン分子の研究を進めている。その中で、(*P*)-**1** をアセチレンで連結した環状三量体である (*P,P,P*)-[3+3]シクロアルキン (*P,P,P*)-**2** が溶液中で高次会合することなく二分子会合することが見出された。また、ヘリセンを7つ有する鎖状オリゴアルキンである (*P,P,P,P,P,P,P*)-[7+6]ジアルキン (*P,P,P,P,P,P,P*)-**3** がクロロホルムやトルエン中でラセン構造を形成することが示された。この研究は、[3+3]シクロアルキンのオリゴマーと[7+6]鎖状アルキンの溶液中の会合挙動を詳細に調べたものである。



## 1. 光学活性鎖状[3+2]ジアルキンの固相合成

シクロアルキンを大量にしかも迅速に合成するために固相合成法を検討した。ジヒドロピラン部を有するレジン **4** にリンカー部を有するヘリセン (*P*)-**5** を結合した。リンカー部のケイ素上には立体的に嵩高いジイソプロピル基を導入して、合成途中で除去するトリメチルシリル基との反応性に差をつけた。続いて (*P*)-**7** をカップリングさせヘリセン部を一つ伸長させた。末端のトリメチルシリル基を選択的に脱保護したのち、再び (*P*)-**7** または (*M*)-**7** をカップリングさせ、最後にレジンから切り出して鎖状三量体 (*P,P,P*)-**10** および (*P,P,M*)-**10** を得た。

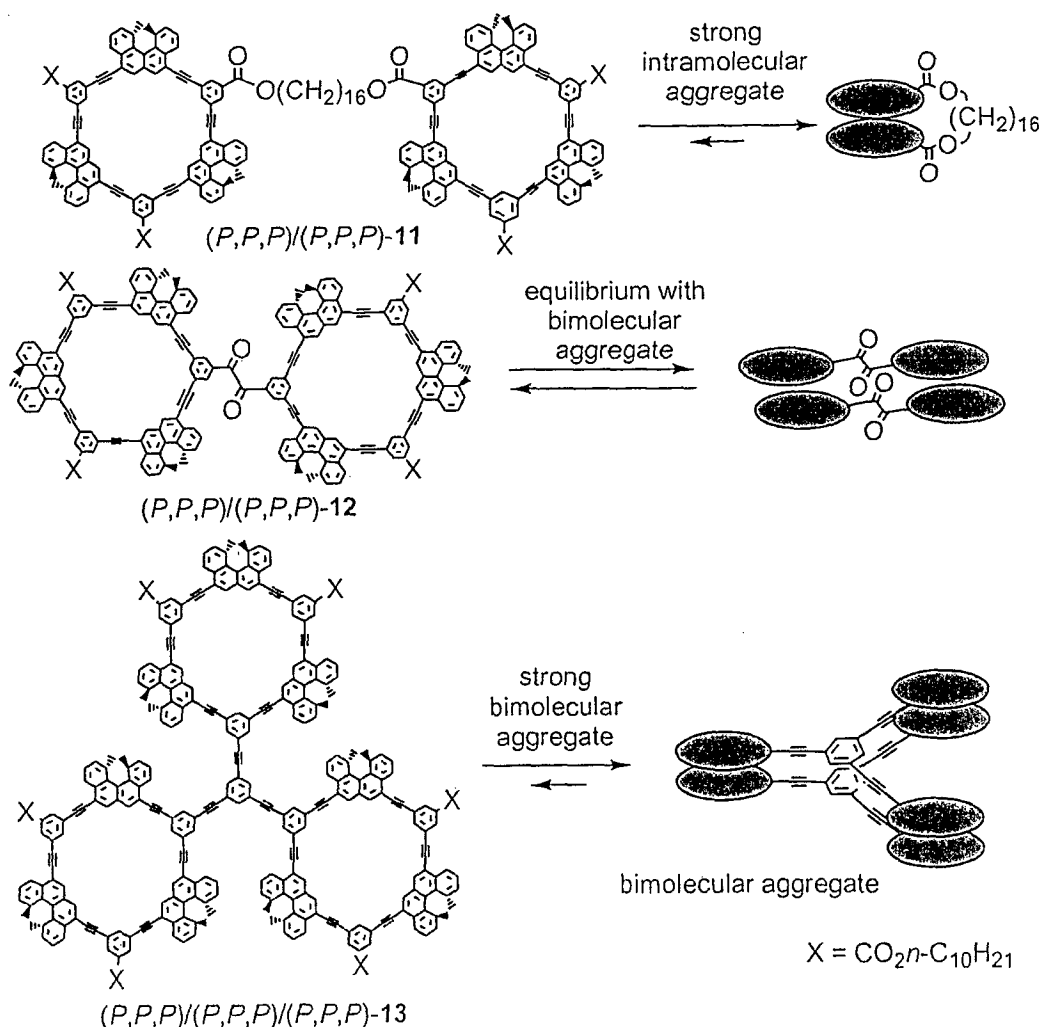


## 2. [3+3]シクロアルキンオリゴマーの合成と会合挙動<sup>1)</sup>

(P,P,P)-2が溶液中で強く選択的に二分子会合することをもとに、そのオリゴマーを合成して多様な会合体を得ることに興味を持った。特に、シクロアルキン二量体(P,P,P)/(P,P,P)-11と(P,P,P)/(P,P,P)-12および三量体(P,P,P)/(P,P,P)/(P,P,P)-13を合成して、クロロホルム中の会合挙動を<sup>1</sup>H-NMR, CD および蒸気圧オスモメトリー(VPO)法を用いて解析した。

[3+3]シクロアルキン部分を柔軟なリンカーで連結した(P,P,P)/(P,P,P)-11は<sup>1</sup>H-NMR によって会合状態にあり、VPOで単量体であることが示された。また、<sup>1</sup>H-NMR とCD スペクトルで濃度依存性が見られなかったことから、強い分子内会合をしていることがわかった。一方、剛直なリンカーで連結した(P,P,P)/(P,P,P)-12は<sup>1</sup>H-NMR とCD スペクトルで濃度依存性が見られたこと、およびVPOによる溶液中の見かけの平均分子量から、二分子間会合体との平衡状態であることを示した。

三量体 (P,P,P)/(P,P,P)/(P,P,P)-13は、VPOによって二分子間会合することが示された。また、<sup>1</sup>H-NMR, CD およびVPOで濃度依存性を示さないことから、この会合は極めて強いこともわかった。以上から、[3+3]シクロアルキンオリゴマーの会合挙動がリンカー部の構造によって制御できることを示した。



### 3. [7+6]ジアルキンの合成と会合挙動

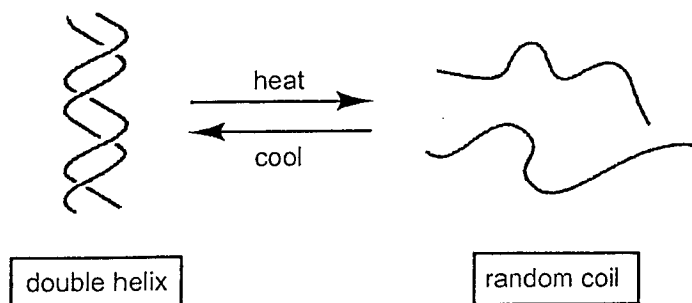
ヘリセンを7つ含む鎖状オリゴマーである  $(P,P,P,P,P,P,P)$ -3 は、溶液に溶解した直後はラセン構造であるが、時間が経つにつれてランダム構造に変化することがわかっていった。そこで、CD法を用いて詳細に調べた結果、構造変化の速度に顕著な溶媒効果があることを見出した。ヨードベンゼン中では  $\alpha, \alpha, \alpha$ -トリフルオロトエン中よりもおよそ300,000倍速い。加えて、ランダム構造は単量体であるがラセン構造は二分子会合体であることがわかった。後者は二重ラセン構造であると考えている。即ち、 $(P,P,P,P,P,P,P)$ -3 のラセン-ランダム構造変化は、二重ラセン構造から単量体に変化するものであることになる。

3 のジアステレオマーを合成して、構造変化をCDによって調べた。その結果、クロロホルム中でのラセン構造からランダム構造への変化速度は  $(P,P,P,P,P,P,P)$ -3 <  $(M,P,P,P,P,P,M)$ -3 <  $(P,M,P,P,P,M,P)$ -3 の順に速くなることがわかった。即ち、ラセン形成にはヘリセン部の立体化学が重要であることを明らかにした。

$(P,P,P,P,P,P,P)$ -3 は希薄溶液中ではラセン構造から完全にランダム構造に変化するが、比較的高濃度においてはラセン構造とランダム構造の間で平衡状態になる。この時のラセン／ランダム構造の比率は温度と溶媒により変化することを見出した。これを利用して  $(P,P,P,P,P,P,P)$ -3 の溶液を加熱と冷却を繰り返して

て、可逆的にランダムコイル-ラセン構造を変化させることができた。

以上、ヘリセンを含むキラルな鎖状オリゴマーの会合について、いくつかの新しい知見を得た。



- 1) Y. Saiki, K. Nakamura, Y. Nigorikawa, M. Yamaguchi, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2003, 42, 5190-5192.

## 審査結果の要旨

ヘリセンはラセン構造を持つキラルな低分子有機化合物として興味をもたれている。当研究室ではそのひとつである1,12-ジメチルベンゾ[c]フェナントレンの大量合成法を開発し、様々な誘導体を合成して分子レベルのラセンの研究を進めている。本論文は、このヘリセンをアセチレン結合で連結した環状および鎖状オリゴマーの合成と会合挙動に関するものである。平面構造の芳香環からなる化合物が $\pi$ 電子面を接触させて会合することが知られており、 $\pi$ - $\pi$ 相互作用によるものとされている。しかし、この非共有結合相互作用は一般に弱く非選択的である。これに対し、今回の非平面構造のヘリセンを含むアセチレン化合物は強い特異的な $\pi$ - $\pi$ 相互作用を起こす。本論文にはこの現象を詳しく調べた結果が述べられている。

さらに、環状3量体が有機溶媒中で強くしかも選択的に二分子会合することが見い出されていた。これを利用して様々な会合体を構築することに取りかかり、環状3量体を二つ連結した化合物の会合挙動がリンカー部の構造によって制御されることが示された。本論文では新たに2種の二つ連結した化合物と1種の三つ連結した化合物を合成した。スペクトル法と分子量測定法によって会合挙動を検討し、柔軟なリンカー部を持つものは分子内会合し、剛直なリンカー部のものは分子間会合することを確認した。

次に鎖状7量体の研究に移った。この化合物は有機溶媒に溶解直後はラセン構造であるが、徐々にランダムコイル構造に変化することがわかっていた。本論文ではこの構造変化の溶媒効果が極めて大きいことが述べられている。すなわち芳香族溶媒で置換基をかえるだけで速度定数が5桁変化することが見い出された。これは有機反応の芳香族溶媒効果として特異である。また、鎖状7量体の立体異性体を合成して調べた結果、7つのヘリセン部が全て同じ立体配置のものがもっともゆっくりとランダムコイル構造に変化すること、すなわち安定なラセン構造を有することを示した。さらに、数種の溶媒中でラセン構造とランダムコイル構造状態の会合度を調べた結果、前者は2分子会合体で後者は単量体であることを示した。これらの研究の途中で、高濃度溶液中では温度によってラセン構造とランダムコイル構造間の転位が起こることを見い出した。これを利用して、溶液の温度を上下させることによって何度も可逆的に変化させられることを示した。

以上に加えて、オリゴアセチレンの固相合成に関する研究結果も述べられている。

本論文はヘリセンを連結したオリゴアセチレンの会合挙動について調べたものであり、いくつかの新しい現象が示されている。その内容は博士（薬学）の学位論文として価値があるものと考え、合格と認める。